

УДК 575.113.1:616-007-02-092-036-079.4-08:577.21

АБАТУРОВ А.Е., ПЕТРЕНКО Л.Л., КРИВУША Е.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА

Часть 1 (этиология и патогенез)

Резюме. В статье приведены современные представления о механизмах генетических изменений при синдроме Ангельмана. Статья содержит данные о частоте встречаемости и риске наследования различных генетических дефектов у больных с синдромом Ангельмана. Представлены патогенетические основы развития основных клинических проявлений синдрома Ангельмана: судорожного синдрома, когнитивного дефицита, расстройств поведения, нарушения баланса времени бодрствования и сна, трофических нарушений. Показано, что изменения экспрессии гена *Arc* не только ассоциированы с синдромом Ангельмана, но и сопровождают некоторые другие заболевания.

Ключевые слова: синдром Ангельмана.

Определение

Синдром Ангельмана (синдром «счастливой куклы» или «счастливой марионетки», Angelman syndrome — AS; OMIM: 105830) — генетическое заболевание, в основе которого лежат морфологические или функциональные нарушения локуса *q11-q13* копии материнской хромосомы 15, сопровождающиеся потерей экспрессии гена *UBE3A* в нейронах головного мозга. Синдром Ангельмана клинически проявляется интеллектуальным дефицитом, задержкой речевого развития, расстройствами развития нервной системы, судорогами и специфическим поведенческим профилем [2]. Впервые данное заболевание описал английский педиатр Хангу Angelman в 1965 году, когда он обобщил фенотипы трех умственно отсталых детей, которые были охарактеризованы как puppet children — «дети-куклы» из-за необычной позиции рук и своеобразных дерганных и отрывистых движений конечностей (с изоляцией отдельных фаз движений и фиксации промежуточных положений конечностей) [4].

Эпидемиология

Уровень распространенности AS колеблется в пределах 1 : 10 000 и 1 : 20 000 населения [19, 52].

Этиология

Различают 4 генетических варианта AS: 1) *de novo* делеция в локусе *15q11-q13*; 2) отцовская дисомия по хромосоме 15; 3) дефект центра импринтинга;

4) мутация материнской копии гена убиквитинлигазы *UBE3A* (табл. 1) [11].

Делеции

Различают два класса делеций области *q11-q13* хромосомы 15: I класс — делеция от *BP1* до *BP3* и II класс — делеция от *BP2* до *BP3*. Делеция I класса имеет геномную длину 6,58 Мб, и ее доля в структуре AS-ассоциированных делеций составляет около 40 %, делеция II класса (5,33 Мб) встречается приблизительно в 50 % случаев [14]. Чаще всего микроделеции происходят в области геномного кластера, которая располагается между *BP1* и *BP2* [13], *BP3* и *BP4* [59].

Отцовская однородительская дисомия по хромосоме 15

В структуре генетических причин AS 3–4 % приходится на отцовскую однородительскую дисомию по хромосоме 15 (uniparental paternal disomy (UPD) 15), которая сопровождается невыраженными фенотипическими проявлениями с низкой частотой встречаемости судорожных пароксизмов и хорошим физическим развитием больных. Основным механизмом формирования отцовской UPD по хромосоме 15 является нарушение соматической сегрегации хромосом [57].

© Абатуров А.Е., Петренко Л.Л., Кривуша Е.Л., 2015

© «Здоровье ребенка», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблица 1. Частота встречаемости различных генетических дефектов у больных с синдромом Ангельмана [20, 56]

Класс	Генетический дефект	Частота встречаемости	Риск наследования
Ia	De novo делеция 15q11-q13 региона копии материнской хромосомы	70–75 %	< 1 %
Ib	Несбалансированная транслокация хромосомы	< 1 %	До 50 %
IIa	Отцовская дисомия по хромосоме 15	3–7 %	< 1 %
IIb	Отцовская дисомия по хромосоме 15 с транслокацией	< 1 %	Приближается к 100 %, если у отца робертсоновская транслокация 15; 15
IIIa	Делеция импринтингового центра	0,5 %	До 50 % (если она присутствует у матери)
IIIb	Нарушение импринтинга — эпимутация (при исключении делеции импринтингового центра)	2,5 % пациентов с дефектом импринтинга	< 1 %
IV	Мутации UBE3A-гена	≈ 10 %	
V	Молекулярные аномалии не идентифицируются	10–15 %	Неизвестно (примерно до 50 %)

Нарушения импринтинга

Нарушение импринтинга кластера PWS, которое приводит к развитию AS, обусловлено или делецией дифференциально метилированной области импринтингового центра AS-SRO, или нарушением дифференциальности ее метилирования. Аномальное метилирование AS-SRO отмечается у 2–4 % больных с AS [12].

Примерно у 10–15 % больных, развитие AS у которых обусловлено нарушением импринтинга, отмечается делеция области AS-SRO на копии материнской хромосомы [36].

Мутации гена UBE3A

Большинство мутаций гена UBE3A у лиц с AS сопровождается продукцией функционально неактивного протеина, лишённого домена HECT. Мутации гена UBE3A представлены инсерциями, микроделециями, миссенс-, нонсенс- и сплайсинговыми мутациями. В настоящее время идентифицировано более 60 мутаций гена UBE3A, из которых 60–70 % представляют небольшие делеции и дупликации. Приблизительно 25 % структурных нарушений гена UBE3A — это миссенс- и нонсенс-мутации (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/register.html>) [61].

Патогенез

Ключевой причиной развития AS определен дефицит экспрессии гена UBE3A на копии материнской хромосомы 15 в нейронах головного мозга (рис. 1).

Ген UBE3A не является дифференцированно метилированным; импринтированность его экспрессии косвенно регулируется длинной антисмысловой некодирующей РНК (UBE3A-ATS) [16]. Транскрипт UBE3A-ATS является большой (> 600 кб) РНК, синтез которой инициируется в области управления импринтинга PWS-SRO. Экспрессия и/или процес-

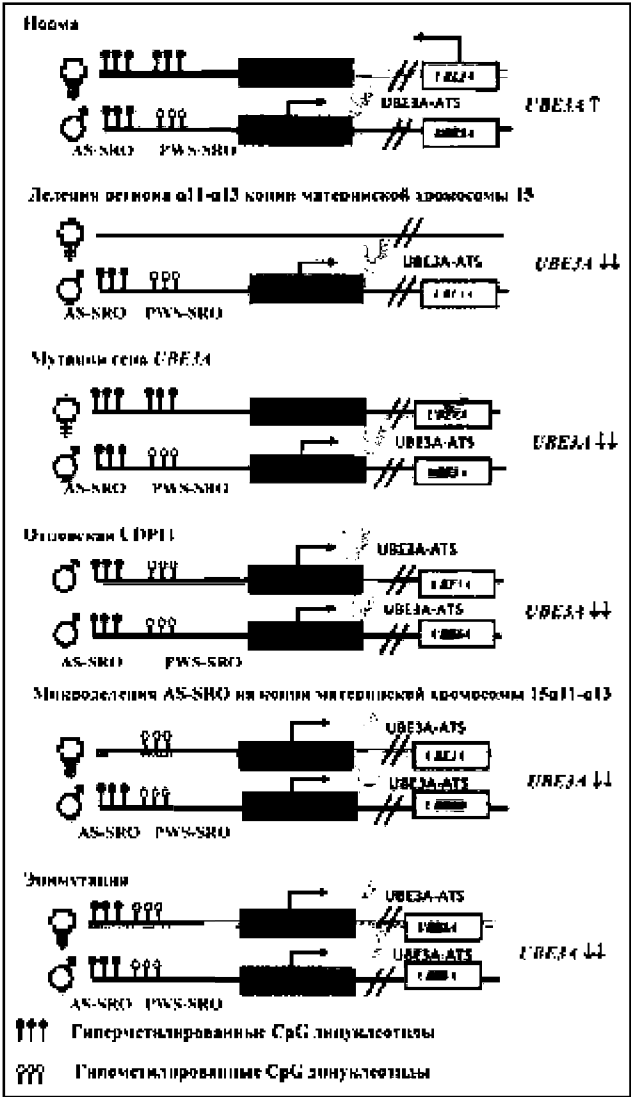


Рисунок 1. Изменение экспрессии гена UBE3A при различных генетических вариантах синдрома Ангельмана

синг *UBE3A-ATC* в ткани головного мозгу і других тканих організму суттєво відрізняється друг від друга. Транскрипт *UBE3A-ATC* виявляється во всіх тканих, але тільки в нейронах розповсюджується в дистальному напрямку і перекриває ген *UBE3A* [17]. Антисмысловая РНК *UBE3A-ATC* блокує експресію гена *UBE3A* cis-зависимым образом [51]. Изменения в уровне метилирования ДНК и ацетилирования гистоновых белков PWS-SRO могут приводить к активности экспрессии *UBE3A-ATC* [17]. Механизм, посредством которого транскрипта *UBE3A-ATC* блокує транскрипцію гена *UBE3A*, остається невідомим. Предполагают, что транскрипта *UBE3A-ATC* может индуцировать гистон-опосредованную репрессию транскрипции [50].

Ген *UBE3A* (120 кб) кодирует белок убикуитинлигазу E3A (ubiquitin protein ligase E3A) — E6AP/UBE3A, основной функцией которого является участие в процессе деградации белков через убикуитин-протеасомный путь. Первоначально белок E6AP/UBE3A был определен как белок, взаимодействующий с E6-вирусным белком, кодируемый геном вируса папилломы человека 16 (HPV16) [58]. Большинство (80–90 %) внутриклеточных белков расщепляются при помощи 26S-протеасомы. Протеасома отбирает для деградации только те белки, которые конъюгированы с полиубикуитином. Убикуитинирование белков — ковалентное присоединение убикуитина к белковому субстрату — выполняют специфические убикуитинлигазы [73]. Белок E6AP/UBE3A является представителем семейства белков домена HECT. Его C-терминальный каталитический домен HECT характеризуется наличием сайта активного цистеинового остатка, образующего тиоэфирную связь с убикуитином для последующей его передачи специфическим белковым субстратам. Спектр белков, с которыми взаимодействует E6AP/UBE3A, определяет его физиологические функции (табл. 2) [60].

Белок E6AP/UBE3A локализуется в ядре клетки, дендритных шипах (spine), пресинаптических и постсинаптических отделах синапсов нейронов [22].

Снижение функциональной активности белка UBE3A за счет дефицита его представительства

или наличия неактивных форм из-за нарушения убикуитинирования приводит к снижению уровня деградации и избыточному накоплению его целевых субстратов.

Так, дефицит белка E6AP/UBE3A или продукция его мутантных форм, характеризующихся отсутствием домена HECT, приводит к нарушению деградации целевых для E6AP/UBE3A белков — цепей ионотропных глутаматных рецепторов, цитоскелет-ассоциированного белка (cytoskeleton-associated protein — ARC), эфесина-5 (ephexin-5), саксина (sacsin) [33]. Необходимо отметить, что убикуитинлигаза E6AP/UBE3A не только способствует деградации белка ARC, но и подавляет эстрадиол-индуцированную транскрипцию его гена ARC [46].

Michel Baudry и соавт. [6] считают, что дефицит активности белка E6AP/UBE3A приводит к избытку представительства белка ARC, ведущего к изменению организации цитоскелета дендритных шипов нейронов.

Дендритные шипы представляют собой грибовидные выпячивания длиной около одного микрометра мембраны дендритных отростков. Более 90 % синапсов образуется на дендритных шипах. Большинство постсинаптических мишеней глутаматергических аксонов в головном мозге располагаются на дендритных шипах. Морфологические и функциональные изменения дендритных шипов могут лежать в основе развития наркомании, некоторых психоневрологических заболеваний, патологии процессов обучения и памяти [21, 27]. Так, установлено, что синдром хрупкой Х-хромосомы и синдром Ретта сопровождаются развитием аномально длинных дендритных шипов и увеличением плотности их расположения на дендритных отростках клеток различных нейронных популяций [40, 42]. Белок E6AP/UBE3A хотя и не регулирует нейрогенез как таковой, но локально участвует в формировании дендритных шипов и развитии синаптической пластичности.

Дефицит белка E6AP/UBE3A сопровождается формированием дендритных шипов преимущественно с короткими «шеями» и относительно низкой плотностью их распределения на дендритных

Таблица 2. Белки, в регуляции которых участвует убикуитинлигаза E6AP/UBE3A [41]

Субстрат	Функция
Arc, эфесин 5, саксин	Синаптическая пластичность
BMAL1 и BMAL2	Циркадный ритм
HHR 23A, Src-семейство тирозинкиназ Btk, P53, P27, PML-опухолевый супрессор	Рост и дифференцировка клеток
REST	Судорожный синдром
Глюкокортикоидный рецептор; рецептор, подобный андрогеновому рецептору	Коактиватор стероидных рецепторов
Полиглутаминовые белки, α-синуклеин, нефолдированные белки	Контроль качества клеточного белка

отростках клеток Пуркинье мозжечка, пирамидных нейронов гиппокампа и коры головного мозга [22].

Известно, что передача сигнала в глутаматергических синапсах осуществляется рецепторно-трансмиссивными системами, одним из центральных компонентов которых являются ионотропные глутаматные рецепторы N-метил D-аспартата (glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate (NMDA) — GRIN), α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate acid (AMPA) receptors/glutamate receptor, ionotropic — AMPAR/GRIA) и каината. В функционировании рецепторно-трансмиссивных систем также принимают участие Ca^{2+} /кальмодулинзависимая протеинкиназа II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II — CAMK2/CaM-KII), discs, большой гомолог-4 (discs, large homolog-4 — DLG4/PSD-95) и протеин-1, активирующий Ras-GTPазу (synaptic Ras GTPase activating protein-1 — SYNGAP-1) постсинаптической зоны. Ионотропные глутаматные рецепторы NMDA регулируют транспорт ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , а рецепторы AMPA — транспорт только ионов Na^+ и K^+ и передают быстрые возбуждающие сигналы [31]. Количество GRIA на постсинаптической мембране зависит от активности протеина ARC и эфесина-5, которые определяют скорость интернализации этих рецепторов [7, 67].

Недостаточность активности протеина E6AP/UBE3A обуславливает снижение протеасомной деградации протеинов ARC, эфесина-5 и избыточное их накопление в дендритных шипах, что приводит к снижению представительства AMPAR/GRIA и, как следствие, к нарушению синаптической пластичности — способности нейронов изменять и адаптировать синаптическую активность в зависимости от внешних воздействий. В норме адекватное содержание протеинов ARC и эфесина-5 обеспечивает равновесное состояние процессов синтеза и деградации AMPAR/GRIA, поддерживая необходимое представительство рецепторов AMPAR/GRIA в постсинаптической плотности [62]. Рецепторы AMPAR/GRIA являются важнейшими молекулярными компонентами механизмов синаптической пластичности. Рецепторы AMPAR/GRIA представляют тетрамерные лиганд-зависимые ионные каналы, в формировании которых участвуют четыре рецепторных субъединицы (GluR1—GluR4). Большинство AMPAR/GRIA-нейронов головного мозга являются гетеротетрамерами, состоящими из GluR1- и GluR2-димеров [18]. Согласно модели синаптического скейлинга, изменение активности постсинаптического нейрона обусловлено модификацией синаптических входов. Физиологическая сущность синаптического скейлинга заключается в том, что сила синаптической передачи увеличивается при снижении и после полного подавления нейрональной активности. Изменения синаптического входа могут влиять на интегративные свойства синапсов и потенциально модулировать синап-

тическую пластичность. Синаптический скейлинг в постсинаптическом нейроне сопровождается перестройкой передачи импульса, в частности изменением амплитуды миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов, опосредованных AMPAR/GRIA. Эти изменения часто сопряжены с изменением состава и представительства синаптических AMPAR/GRIA [1]. Рецепторы AMPAR/GRIA играют важнейшую роль в развитии долговременной синаптической потенциации (long-term potentiation — LTP), которая характеризуется сохранением активности синапса на протяжении нескольких часов или суток после его кратковременной активации, и долговременной синаптической депрессии (long-term depression — LTD), проявляющейся снижением синаптической передачи после периода активности синапса [5, 44].

Различают раннюю и позднюю фазы LTP. Ранняя фаза LTP, как правило, длится 1–2 часа после индукции LTP и сопровождается посттрансляционными модификациями уже существующих протеинов и отсутствием синтеза новых протеинов. Ранняя фаза LTP обусловлена тем, что после связывания с глутаматом, который высвободился из пресинаптического нейрона, открываются каналы AMPAR/GRIA, пропускающие ионы Na^+ внутрь клетки, что приводит к снижению мембранного потенциала. Снижение мембранного потенциала способствует активации рецепторов NMDA за счет высвобождения ионов магния. Активацию рецепторов NMDA обуславливает приток Ca^{2+} в клетку. Повышение уровня внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} изменяет активность множества сигнальных путей, функционирующих в постсинаптическом пространстве. Повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} сопровождается активацией протеинкиназы CaM-KII, экстрацеллюлярной сигнал-регулируемой протеинкиназы (extracellular signal-regulated protein kinase — ERK), протеинкиназы A (protein kinases A — PKA) и протеинкиназы C (protein kinases C — PKC). Данные сигнальные пути участвуют в регуляции эндосомальной интернализации рецепторов AMPAR/GRIA и модуляции динамики актинового цитоскелета в дендритных шипах. Их активация приводит к увеличению представления рецепторов AMPAR/GRIA на постсинаптической мембране и транзиторному расширению поверхности дендритных шипов [8, 48]. Для формирования стабильной поздней LTP, которая длится многие часы или даже дни, требуются экспрессия новых генов и синтез протеинов [65]. Первый период синтеза протеинов происходит в течение первых двух часов после индукции LTP. Поздняя LTP связана со стабильной реконструкцией постсинаптической плотности (мембран-ассоциированного большого мультибелкового комплекса), увеличения уже существующих дендритных шипов, а также *de novo* формирования синапсов [9].

В основе LTD лежит уменьшение молекулярного представительства рецепторов AMPAR/GRIA

в постсинаптических участках дендритных шипов. Долговременная синаптическая депрессия может быть вызвана активацией метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR) и NMDAR. Выраженность LTD зависит от активации фосфатаз — серин-треониновой фосфатазы (serine-threonine protein phosphatase — PP1), кальциневрина — и сопровождается удалением AMPAR/GRIA с постсинаптической мембраны. Долговременные LTP и LTD ассоциированы с механизмами памяти и забывания [5, 39].

Избыточное накопление протеинов Arc и эфесина-5 обуславливает ускорение интернализации рецепторов AMPAR/GRIA, которое сопровождается уменьшением их представительства на постсинаптических участках, что приводит к существенно-му дефициту LTP и усилению LTD [62, 68].

В эксперименте показано, что AS сопровождается усилением экспрессии гена *Arc*. Изменения экспрессии гена *Arc* ассоциированы с проявлениями и некоторых других заболеваний (табл. 3) [33].

Протеин Arc через взаимодействие с другими белками участвует в регуляции синаптической пластичности [63]. В частности, протеин Arc образует комплекс с эндорфином и динамином, который способствует увеличению скорости эндоцитоза ионотропных глутаматных рецепторов AMPAR/GRIA. Комплекс протеина Arc с динамином расщепляет рецептор протеина Notch, активируя Notch-ассоциированные сигнальные пути, которые также участвуют в поддержании синаптической пластичности. Ключевое значение протеина Arc в поздней фазе LTP и LTD подчеркивает его функциональную роль как в процессе обучения, так и в формировании долгосрочной памяти [45]. Показано, что высокий уровень содержания протеина Arc в области CA1 гиппокампа сопровождается потерей долгосрочной памяти у взрослых особей крыс [26]. РНК Arc появ-

ляется в ядре нейрона через несколько минут после нейронной активации клетки и удерживается в цитоплазме около 30 минут, высокая концентрация и длительное ее сохранение, вероятно, поддерживают неадекватное возбуждение нейрона. Экспериментальные крысы с высоким уровнем экспрессии гена *Arc* в нейронах гиппокампа отличаются более медленным темпом обучения [43].

Другим механизмом, который обуславливает дефицит LTP при AS, является аномальное фосфорилирование Thr²⁸⁶ и Thr³⁰⁵ молекулы CAMK2, которое ингибирует ее активность. Низкая активность CAMK2 приводит к недостаточному фосфорилированию субъединиц AMPAR, тем самым уменьшая проводимость ионных каналов. Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II имеет решающее значение в индукции LTP, определяющей долгосрочную память [71].

Установлено, что у мышей со сниженной экспрессией гена *UBE3A* в нейронах Пуркинье наблюдается повышение активности комплекса 1 серин-треониновой киназы mTOR (mammalian target of rapamycin complex 1 — mTOR C1) и уровня фосфорилирования его субстрата — S6 киназы-1 (S6K-1) в сочетании со снижением активности mTORC2 и уровня фосфорилирования его субстратов — АКТ и N-Мус [23]. Известно, что серин-треониновая киназа mTOR может взаимодействовать с протеинами Raptor (regulatory associated protein of mTOR) и Rictor (rapamycin-insensitive companion of mTOR). Взаимодействие mTOR с протеином Raptor приводит к образованию чувствительного к действию рапамицина комплекса mTORC1, а с не чувствительным к действию рапамицина протеином Rictor — комплекса mTORC2. Комплекс mTORC1 также содержит пролин-богатый Akt/PKB-субстрат 40 кДа (proline-rich Akt/PKB-substrate 40 kD — PRAS40), а комплекс mTORC2 — протеин, взаимодействующий с SAPK1

Таблица 3. Изменение экспрессии гена Arc в нейронах при некоторых заболеваниях и ассоциация экспрессии гена Arc с функциями головного мозга [45]

Заболевания/процессы	Модель	Эффекты
AS	Мыши с нокаутом гена <i>Ube3a</i>	Повышенная экспрессия генов <i>Arc</i> и <i>GluA1</i>
Болезнь Альцгеймера	Трансгенные мыши, экспрессирующие предшественник бета-амилоида (amyloid precursor protein — hAPP)	Повышенная экспрессия гена <i>Arc</i>
Алкоголь-индуцированная пластичность	Мыши с нокаутом гена <i>Arc</i>	Экспрессия гена <i>Arc</i> после приема алкоголя
Старение	Старые крысы	Метилирование гена <i>Arc</i> и подавление экспрессии
Консолидация памяти	Мыши с нокаутом гена <i>Arc</i> в гиппокампе, миндалине или передней поясной коре	Нарушение консолидации памяти во время пространственного обучения и развития вкусовых отвращений
Обратное уплотнение памяти	Мыши с нокаутом гена <i>Arc</i> в латеральном ядре миндалевидного тела	Нарушение возникновения страха, кондиционирования в фазе реакции памяти
Возбудимость нейрональной сети	Мыши с нокаутом гена <i>Arc</i>	Снижение ЭЭГ-активности

(SAPK interacting protein-1 — SIN1), и белок Protor (protein observed with rictor). Комплекс mTORC1, активируя киназу S6K (ribosomal protein S6 kinase) и репрессируя протеин, связывающий фактор инициации трансляции eIF4E, 4E-BP (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1), участвует в регуляции трансляции. Таким образом, комплекс mTORC1 является ключевым регулятором синтеза протеинов и роста клеток, а также необходим для формирования долговременной памяти. Комплекс mTORC2 возбуждает сигнальные пути, которые участвуют в поддержании цитоскелета клетки [35]. Основным физиологическим эффектом активации mTORC1 в постсинаптической плотности является повышение высвобождения нейромедиаторов из пресинаптических нейронов [47]. Так, установлено, что гиперактивация mTORC1 сопровождается общим увеличением пресинаптического высвобождения как возбуждающего, так и тормозящего нейромедиатора — глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) соответственно [75]. Следует отметить, что гиперактивация mTORC1 не приводит к изменениям LTP или LTD [32]. Однако высокий уровень mTORC1 коррелирует с инициацией судорог, а ингибиторы mTORC1 обладают противозепептической активностью [49, 54].

Комплекс mTORC2 необходим для стабилизации ряда таких AGC киназ, как AKT, PKC и SGK1, в связи с чем отсутствие mTORC2 (нокаут гена *Rictor*) не совместимо с жизнью [15]. Wei Huang и соавт. [38] показали, что специфическое удаление mTORC2 в возбуждающих нейронах, локализующихся в лимбической и корковых областях, исключает возможность развития поздней фазы LTP и сопровождается ухудшением эффективности обучения, активности долгосрочной памяти. Делеция гена *Rictor* в нейронах переднего мозга мышей сопровождается значительным снижением активности mTORC2 в сочетании с ингибированием полимеризации F-актина. Авторы считают, что mTORC2 является потенциальной мишенью для возможных терапевтических средств, которые могли бы быть использованы для лечения когнитивных расстройств.

Таким образом, когнитивный дефицит при AS обусловлен тем, что отсутствие E6AP/UBE3A приводит к невозможности модулировать активность синапсов или перелокализовывать синапсы в соответствии с требованиями деятельности.

Дефицит убиквитинлигазы E6AP/UBE3A сопровождается накоплением саксина. Показано, что мутация с.11,104A > G гена *SACS*, которая приводит к образованию аномального протеина саксина, лишённого сайтов связывания с убиквитинлигазой E6AP/UBE3A, фенотипически проявляется ауто-сомно-рецессивной спастической атаксией Шарлевуа — Сегене (autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix — Saguenay — ARSACS) [34].

Учитывая, что наиболее часто у больных с AS делецированная часть области q11-q13 хромосомы 15 содержит кластер генов трех субъединиц $\alpha 5$,

$\beta 3$ и $\gamma 3$ рецептора А гамма-аминомасляной кислоты (gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor — GABR), развитие судорожного синдрома у данных пациентов связывают с дисфункцией GABR [25, 55]. ГАМК образуется при декарбоксилировании глутаминовой кислоты глутаматдекарбоксилазой. ГАМК активизирует два основных типа рецепторов: GABR, которые функционируют как хлоридные каналы, и чувствительные к баклофену метаботропные рецепторы GABRB [28, 74]. Рецепторы GABR представляют собой пентамерные каналы, состоящие из различных комбинаций нескольких субъединиц: $\alpha (1-6)$, $\beta (1-3)$, $\gamma (1-3)$, δ , ϵ , θ , ϖ . Обязательными компонентами GABR являются четыре субъединицы — две α - и две β -цепи, пятая субъединица может принадлежать к любому другому классу субъединиц. Сочетание субъединиц определяет фармакологические и фармакокинетические свойства, в том числе профиль агонистов, аффинитет к аллостерическим модуляторам или антагонистам и субклеточную локализацию. Сайт связывания GABR формируют α - и β -субъединицы [53]. Активация GABR оказывает ингибирующее действие на активность нейронов. В упрощенном виде действие ГАМК может быть представлено в виде следующей последовательности событий: возбуждение GABR → импорт ионов Cl^- в нейрон → гиперполяризация клетки → ингибирование нейротрансмиссии. Дисфункция GABR приводит к нарушению притока в клетку ионов Cl^- , что обуславливает неконтролируемое повышение активности нейронов и развитие судорожного синдрома. Наиболее существенным фактором, определяющим развитие судорог, является делеция гена *GABRB3* или нарушение функционирования субъединицы $\beta 3$ GABR [69, 70].

Дефицит протеина E6AP/UBE3A также приводит к увеличению репрессорного фактора REST (RE1-silencing transcription factor) [69, 70]. Протеин REST первоначально был идентифицирован как фактор транскрипции, который подавляет гены, содержащие репрессорный элемент-1/нейрон, ограничивающий сайленсорный элемент (RE1/NRSE) cis-регуляторной последовательности ДНК-промоторной области [3]. В связи с этим повышенная концентрация репрессорного фактора REST в нейронах приводит к подавлению транскрипции гена *GABRB3*, в результате которой возникает дисфункция GABR, фенотипически проявляющаяся когнитивными расстройствами и судорожным синдромом [69, 70].

Shu-qun Shi и соавт. [64] установили, что дефицит E6AP/UBE3A может приводить к нарушению циркадного ритма, который обусловлен увеличением представительства протеинов BMAL1 (brain-muscle-arnt-like protein-1)/ARNTL (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1) и BMAL2/ARNTL2. В настоящее время идентифицирован 21 ген, участвующий в поддержании циркадных ритмов организма человека (*CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL1*, *ARNTL2*, *PER1*, *PER2*, *PER3*,

CRY1, CRY2, TIMELESS, NR1D1, RORA, RORB, RORC, CSNK1 α , CSNK1 ϵ , GSK3 β , DBP, BHLHB2, BHLHB3, PPARGC1A) [24]. С некоторыми генами данной группы ассоциированы генетические формы нарушения сна. Так, мутации гена *PER2* сопряжены с развитием семейного синдрома смещения фазы сна (advanced sleep phase syndrome — ASPS). Циркадный ритм организма млекопитающих определен действием смены дня и ночи, света и тьмы. Основным морфологическим субстратом, который синхронизирует функциональную активность всех органов и систем со временем суток, является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, воспринимающее сигналы, вызванные фоторецепцией сетчатки глаза. Возбуждение супрахиазматического ядра гипоталамуса приводит к активации факторов транскрипции *CLOCK, BMAL1/ARNTL1*. Данные факторы транскрипции, образуя единый комплекс, связываются со специфическими элементами ДНК E-box (5'-CACGTG-3') и E'-boxes (5'-CACGTT-3') промоторов генов-мишеней *PER1, PER2* и *CRY1, CRY2*, продукты которых подавляют транскрипционную активность генов *CLOCK, BMAL1/ARNTL1*, формируя сеть отрицательных обратных связей [10]. Наблюдаемое при AS снижение уровня деградации *BMAL1/ARNTL1* обуславливает их накопление и увеличение длительности действия на целевые гены, что приводит к нарушению баланса времени бодрствования и сна за счет увеличения продолжительности времени бодрствования, которое сопровождается неэффективностью сна [64].

Нарушение циркадного ритма функционирования клеток приводит к развитию метаболических расстройств. Большинство систем метаболизма человеческого организма подчиняется циркадному ритму. В многочисленных исследованиях показано, что изменение расписания рабочего времени сопровождается повышением заболеваемости диабетом, ожирением и частоты сердечно-сосудистых событий. Нарушение обмена глюкозы, липидов, накопление избыточного жира, расстройства термогенеза сопутствуют изменениям циркадного ритма [37]. По всей вероятности, при AS нарушения молекулярных «часов» не ограничиваются только проявлениями расстройства сна.

Также протеин E6AP/UBE3A действует как транскрипционный коактиватор рецептора стероидного гормона, участвует в регуляции клеточного цикла [66, 72]. Протеин E6AP/UBE3A регулирует транскрипцию глюкокортикоидного рецептора (glucocorticoid receptor — GR) и его сигнального пути. У UBE3A-дефицитных мышей наблюдаются более высокий уровень кортикостерона в крови и недостаточная экспрессия нескольких GR-зависимых генов в некоторых областях головного мозга. Селективный дефицит GR сопровождается уменьшением количества парвальбумин-положительных ингибирующих интернейронов в гиппокампе и базолатеральной миндалине, что в конечном итоге способствует усилению стресса и тревожности [29, 30].

Схематически патогенез AS представлен на рис. 2.

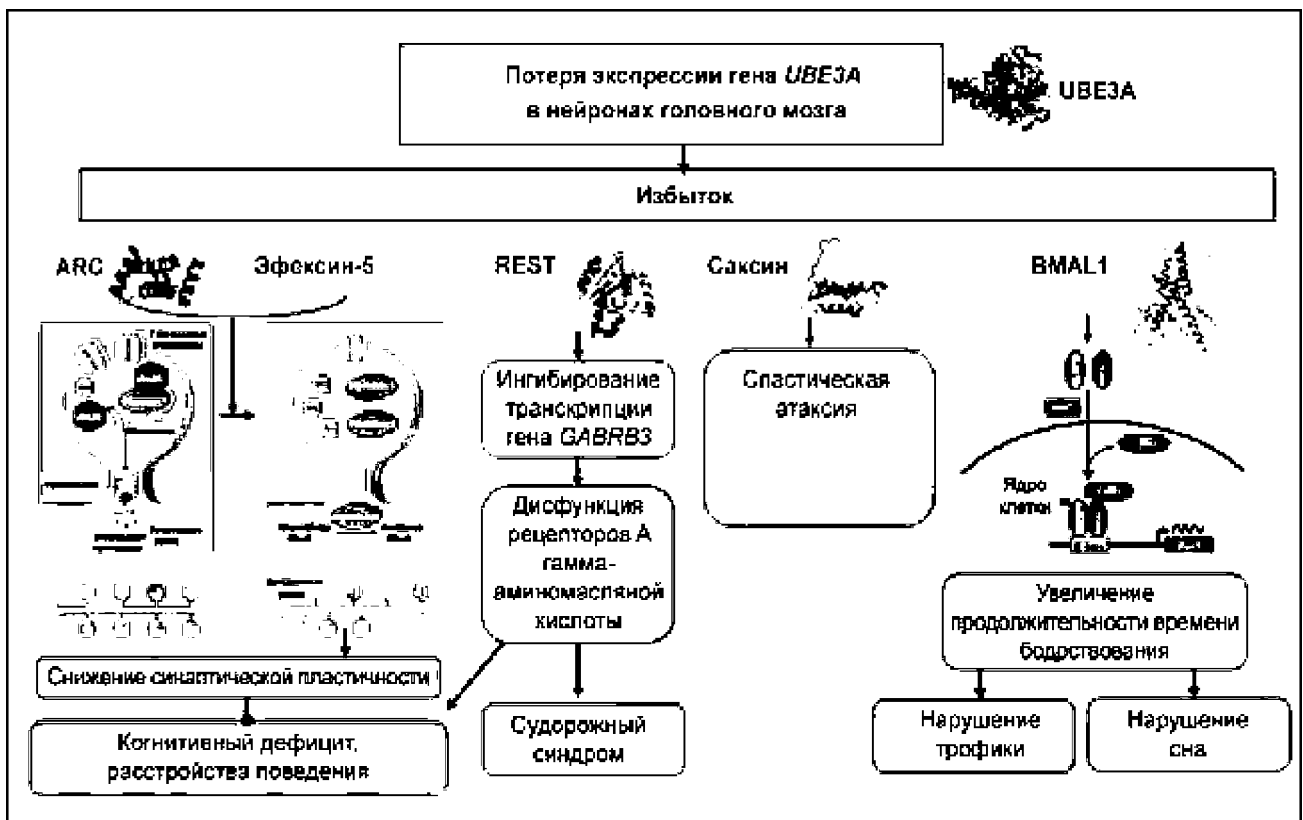


Рисунок 2. Патогенез синдрома Ангельмана

Таким образом, морфологические или функциональные нарушения локуса q11-q13 копии материнской хромосомы 15 обуславливают потерю экспрессии гена UBE3A в нейронах головного мозга. Дефицит протеина UBE3A приводит к избыточному содержанию его целевых протеинов. Избыток протеинов ARC, эфесина-5 обуславливает нарушения цитоскелета дендритных шипов, что снижает синаптическую пластичность и проявляется когнитивными и поведенческими расстройствами, REST-ассоциированная дисфункция рецепторов гамма-аминомасляной кислоты обуславливает повышенную судорожную готовность, а избыточное содержание протеина BMAL1 приводит к нарушению сна и, возможно, трофики.

Список литературы

1. Балашова А.Н., Дитятев А.Э., Мухина И.В. Формы и механизмы гомеостатической синаптической пластичности // *Современные технологии в медицине*. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 98-107.
2. Гончаренко Г.Б. Диагностика синдрома Ангельмана у детей / Г.Б. Гончаренко, Ю.В. Дудерина, В.О. Галаган, Ш.А. Кульбалаева, В.В. Куракова // *Украинский научно-медицинский молодежный журнал*. — 2013. — № 2. — С. 29-32.
3. Adachi M., Monteggia L.M. Decoding transcriptional repressor complexes in the adult central nervous system // *Neuropharmacology*. — 2014 May. — 80. — 45-52. — doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.024.
4. Angelman H. «Puppet» children. A report on three cases // *Dev. Med. Child. Neurol.* — 1965. — 7(6). — 681-688.
5. Anggono V., Huganir R.L. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2012 Jun. — 22(3). — 461-9. — doi: 10.1016/j.conb.2011.12.006.
6. Baudry M. Ampakines promote spine actin polymerization, long-term potentiation, and learning in a mouse model of Angelman syndrome / Baudry M., Kramar E., Xu X. et al. // *Neurobiol. Dis.* — 2012 Aug. — 47(2). — 210-5. — doi: 10.1016/j.nbd.2012.04.002.
7. Bonnet-Brilhault F. GABA/Glutamate synaptic pathways targeted by integrative genomic and electrophysiological explorations distinguish autism from intellectual disability / F. Bonnet-Brilhault, S. Altirol, R. Blanc et al. // *Mol. Psychiatry*. — 2015, Jun 9. — doi: 10.1038/mp.2015.75.
8. Bosch M., Hayashi Y. Structural plasticity of dendritic spines // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2012 Jun. — 22(3). — 383-8. — doi: 10.1016/j.conb.2011.09.002.
9. Bourne J.N., Harris K.M. Coordination of size and number of excitatory and inhibitory synapses results in a balanced structural plasticity along mature hippocampal CA1 dendrites during LTP // *Hippocampus*. — 2011 Apr. — 21(4). — 354-73. — doi: 10.1002/hipo.20768.
10. Buhr E.D., Takahashi J.S. Molecular components of the Mammalian circadian clock / *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2013. — 217. — 3-27. — doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_1.
11. Buiting K. Clinical utility gene card for: Angelman Syndrome / K. Buiting, J. Clayton-Smith, D.J. Driscoll // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2015 Feb. — 23(2). — doi: 10.1038/ejhg.2014.93.
12. Buiting K. Epimutations in Prader-Willi and Angelman syndromes: a molecular study of 136 patients with an imprinting defect / K. Buiting, S. Gross, C. Lich, G. Gillissen-Kaesbach, O. el-Maarri, B. Horsthemke // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003 Mar. — 72(3). — 571-7. doi: 10.1086/367926.
13. Burnside R.D. Microdeletion/microduplication of proximal 15q11.2 between BP1 and BP2: a susceptibility region for neurological dysfunction including developmental and language delay / R.D. Burnside, R. Pasion, F.M. Mikhail et al. // *Hum. Genet.* — 2011 Oct. — 130(4). — 517-28. — doi: 10.1007/s00439-011-0970-4.
14. Butler M.G. Array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis in Prader-Willi syndrome / M.G. Butler, W. Fischer, N. Kibiryeva, D.C. Bittel // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2008, Apr 1. — 146A(7). — 854-60. — doi: 10.1002/ajmg.a.32249.
15. Carr T.D. Conditional disruption of rictor demonstrates a direct requirement for mTORC2 in skin tumor development and continued growth of established tumors / T.D. Carr, R.P. Feehan, M.N. Hall, M.A. Ruegg, L.M. Shantz // *Carcinogenesis*. — 2015 Apr. — 36(4). — 487-97. — doi: 10.1093/carcin/bgv012.
16. Chamberlain S.J. RNAs of the human chromosome 15q11-q13 imprinted region // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. — 2013 Mar — Apr. — 4(2). — 155-66. — doi: 10.1002/wrna.1150.
17. Chamberlain S.J., Lalande M. Angelman syndrome, a genomic imprinting disorder of the brain // *J. Neurosci.* — 2010. — 30. — 9958-9963. — doi: 10.1523/JNEUROSCI.1728-10.2010.
18. Chater T.E., Goda Y. The role of AMPA receptors in post-synaptic mechanisms of synaptic plasticity // *Front. Cell. Neurosci.* — 2014, Nov 27. — 8. — 401. — doi: 10.3389/fncel.2014.00401.
19. Clayton-Smith J., Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects // *J. Med. Genet.* — 2003 Feb. — 40(2). — 87-95. — doi: 10.1136/jmg.40.2.87.
20. Dagli A.I., Mueller J., Williams C.A. Angelman Syndrome / Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., Wallace S.E., Amemiya A., Bean L.J.H., Bird T.D., Dolan C.R., Fong C.T., Smith R.J.H., Stephens K. — *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2015. — 1998, Sep 15 [updated 2015 May 14]. — PMID: 20301323.
21. DeFelipe J. The dendritic spine story: an intriguing process of discovery // *Front. Neuroanat.* — 2015, Mar 5. — 9. — 14. — doi: 10.3389/fnana.2015.00014.
22. Dindot S.V. The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology / S.V. Dindot, B.A. Antalfy, M.B. Bhattacharjee, A.L. Beaudet // *Hum. Mol. Genet.* — 2008, Jan 1. — 17(1). — 111-8. — doi: 10.1093/hmg/ddm288.
23. Ebrahimi-Fakhari D., Sahin M. Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies // *Curr. Opin. Neurol.* — 2015 Apr. — 28(2). — 91-102. — doi: 10.1097/WCO.0000000000000186.
24. Etain B. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes / B. Etain, S. Jamain, V. Milhiet et al. // *Chronobiol. Int.* — 2014 Aug. — 31(7). — 807-14. — doi: 10.3109/07420528.2014.906445.
25. Fiumara A. Epilepsy in patients with Angelman syndrome / A. Fiumara, A. Pittalà, M. Cocuzza, G. Sorge // *Ital. J. Pediatr.* — 2010, Apr 16. — 36. — 31. — doi: 10.1186/1824-7288-36-31.
26. Fletcher B.R. A fine balance: Regulation of hippocampal Arc/Arg3.1 transcription, translation and degradation in a rat model of normal cognitive aging / B.R. Fletcher, G.S. Hill, J.M. Long et al. // *Neurobiol. Learn Mem.* — 2014 Nov. — 115. — 58-67. — doi: 10.1016/j.nlm.2014.08.007.
27. Frankfurt M., Luine V. The evolving role of dendritic spines and memory: Interaction(s) with estradiol // *Horm. Behav.* — 2015, May 17. — pii: S0018-506X(15)00085-9. — doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.05.004.
28. Galanopoulou A.S. GABA(A) receptors in normal development and seizures: friends or foes? // *Curr. Neuropharmacol.* — 2008 Mar. — 6(1). — 1-20. — doi: 10.2174/157015908783769653.
29. Godavarthi S.K. Defective glucocorticoid hormone receptor signaling leads to increased stress and anxiety in a mouse model of Angelman syndrome / S.K. Godavarthi, P. Dey, M. Maheshwari, N.R. Jana // *Hum. Mol. Genet.* — 2012, Apr 15. — 21(8). — 1824-34. — doi: 10.1093/hmg/ddr614.
30. Godavarthi S.K., Sharma A., Jana N.R. Reversal of reduced parvalbumin neurons in hippocampus and amygdala of Angelman syndrome model mice by chronic treatment of fluoxetine // *J. Neurochem.* — 2014 Aug. — 130(3). — 444-54. — doi: 10.1111/jnc.12726.
31. Gold M.G. A frontier in the understanding of synaptic plasticity: solving the structure of the postsynaptic density // *Bioessays*. — 2012 Jul. — 34(7). — 599-608. — doi: 10.1002/bies.201200009.
32. Graber T.E., McCamphill P.K., Sossin W.S. A recollection of mTOR signaling in learning and memory // *Learn Mem.* — 2013, Sep 16. — 20(10). — 518-30. — doi: 10.1101/m.027664.112.
33. Greer P.L. The Angelman Syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating arc / P.L. Greer, R. Hanayama,

- B.L. Bloodgood et al. // *Cell*. — 2010, Mar 5. — 140(5). — 704-16. — doi: 10.1016/j.cell.2010.01.026.
34. Gregianin E. A novel SACS mutation results in non-ataxic spastic paraplegia and peripheral neuropathy / E. Gregianin, G. Vazza, E. Scaramel // *Eur. J. Neurol.* — 2013 Nov. — 20(11). — 1486-91. — doi: 10.1111/ene.12220.
35. Hoeffer C.A., Klann E. mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease // *Trends Neurosci.* — 2010 Feb. — 33(2). — 67-75. — doi: 10.1016/j.tins.2009.11.003.
36. Horsthemke B., Buiting K. Genomic imprinting and imprinting defects in humans // *Adv. Genet.* — 2008. — 61. — 225-46. — doi: 10.1016/S0065-2660(07)00008-9.
37. Huang W. Circadian rhythms, sleep, and metabolism / W. Huang, K.M. Ramsey, B. Marcheva, J. Bass // *J. Clin. Invest.* — 2011 Jun. — 121(6). — 2133-41. — doi: 10.1172/JCI46043.
38. Huang W. mTORC2 controls actin polymerization required for consolidation of long-term memory / W. Huang, P.J. Zhu, S. Zhang et al. // *Nat. Neurosci.* — 2013 Apr. — 16(4). — 441-8. — doi: 10.1038/nn.3351.
39. Hugarir R.L., Nicoll R.A. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years // *Neuron*. — 2013, Oct 30. — 80(3). — 704-17. — doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.025.
40. Irwin S.A. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination / S.A. Irwin, B. Patel, M. Idpuulapati et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001, Jan 15. — 98(2). — 161-7. — doi: 10.1002/1096-8628(20010115)98:2<161::AID-AJMG1025>3.0.CO;2-B.
41. Jana N.R. Understanding the pathogenesis of Angelman syndrome through animal models // *Neural. Plast.* — 2012. — 2012. — 710943. — doi: 10.1155/2012/710943.
42. Jiang M. Dendritic arborization and spine dynamics are abnormal in the mouse model of MECP2 duplication syndrome / M. Jiang, R.T. Ash, S.A. Baker et al. // *J. Neurosci.* — 2013, Dec 11. — 33(50). — 19518-33. — doi: 10.1523/JNEUROSCI.1745-13.2013.
43. Kelly M.P., Deadwyler S.A. Experience-dependent regulation of the immediate-early gene arc differs across brain regions // *J. Neurosci.* — 2003, Jul 23. — 23(16). — 6443-51. — PMID: 12878684.
44. Kessels H.W., Malinow R. Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior // *Neuron*. — 2009, Feb 12. — 61(3). — 340-50. — doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.015.
45. Korb E., Finkbeiner S. Arc in synaptic plasticity: from gene to behavior // *Trends Neurosci.* — 2011 Nov. — 34(11). — 591-8. — doi: 10.1016/j.tins.2011.08.007.
46. Kähle S. Role of the ubiquitin ligase E6AP/UBE3A in controlling levels of the synaptic protein Arc / S. Kähle, B. Mothes, K. Matentzoglou, M. Scheffner // *Proc. Natl Acad. Sci USA*. — 2013, May 28. — 110(22). — 8888-93. — doi: 10.1073/pnas.1302792110.
47. Lipton J.O., Sahin M. The neurology of mTOR // *Neuron*. — 2014, Oct 22. — 84(2). — 275-91. — doi: 10.1016/j.neuron.2014.09.034.
48. Lisman J., Yasuda R., Raghavachari S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2012, Feb 15. — 13(3). — 169-82. — doi: 10.1038/nrn3192.
49. Liu J. Evidence for mTOR pathway activation in a spectrum of epilepsy-associated pathologies / J. Liu, C. Reeves, Z. Michalak, A. Coppola, B. Diehl, S.M. Sisodiya, M. Thom // *Acta Neuropathol Commun.* — 2014, Jul 8. — 2. — 71. — doi: 10.1186/2051-5960-2-71.
50. Meng L. Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA / L. Meng, A.J. Ward, S. Chun, C.F. Bennett, A.L. Beaudet, F. Rigo // *Nature*. — 2015, Feb 19. — 518(7539). — 409-12. — doi: 10.1038/nature13975.
51. Meng L., Person R.E., Beaudet A.L. Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a // *Hum. Mol. Genet.* — 2012, Jul 1. — 21(13). — 3001-12. — doi: 10.1093/hmg/dd130.
52. Mertz L.G. Angelman syndrome in Denmark. birth incidence, genetic findings, and age at diagnosis / L.G. Mertz, R. Christensen, I. Vogel, J.M. Hertz, K.B. Nielsen, K. Grønskov, J.R. Østergaard // *Am. J. Med. Genet. A*. — 2013 Sep. — 161A(9). — 2197-203. — doi: 10.1002/ajmg.a.36058.
53. Olsen R.W., Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update // *Pharmacol. Rev.* — 2008 Sep. — 60(3). — 243-60. — doi: 10.1124/pr.108.00505.
54. Ostendorf A.P., Wong M. mTOR inhibition in epilepsy: rationale and clinical perspectives // *CNS Drugs*. — 2015 Feb. — 29(2). — 91-9. — doi: 10.1007/s40263-014-0223-x.
55. Pelc K. Epilepsy in Angelman syndrome / K. Pelc, S.G. Boyd, G. Cheron, B. Dan // *Seizure*. — 2008 Apr. — 17(3). — 211-7. — doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2007.08.004.
56. Ramsden S.C. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes / S.C. Ramsden, J. Clayton-Smith, R. Birch, K. Buiting // *BMC Med. Genet.* — 2010, May 11. — 11. — 70. — doi: 10.1186/1471-2350-11-70.
57. Robinson W.P. Somatic segregation errors predominantly contribute to the gain or loss of a paternal chromosome leading to uniparental disomy for chromosome 15 / W.P. Robinson, S.L. Christian, B.D. Kuchinka et al. // *Clin. Genet.* — 2000 May. — 57(5). — 349-58. — doi: 10.1034/j.1399-0004.2000.570505.x
58. Ronchi V.P. The active form of E6-associated protein (E6AP)/UBE3A ubiquitin ligase is an oligomer / V.P. Ronchi, J.M. Klein, D.J. Edwards, A.L. Haas // *J. Biol. Chem.* — 2014, Jan 10. — 289(2). — 1033-48. — doi: 10.1074/jbc.M113.517805.
59. Rosenfeld J.A. Deletions flanked by breakpoints 3 and 4 on 15q13 may contribute to abnormal phenotypes / J.A. Rosenfeld, L.E. Stephens, J. Coppinger et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2011 May. — 19(5). — 547-54. — doi: 10.1038/ejhg.2010.237.
60. Rotin D., Kumar S. Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2009 Jun. — 10(6). — 398-409. — doi: 10.1038/nrm2690.
61. Sadikovic B. Mutation Update for UBE3A variants in Angelman syndrome / B. Sadikovic, P. Fernandes, V.W. Zhang et al. // *Hum. Mutat.* — 2014 Dec. — 35(12). — 1407-17. — doi: 10.1002/humu.22687.
62. Scheiffele P., Beg A.A. Neuroscience: Angelman syndrome connections // *Nature*. — 2010, Dec 16. — 468(7326). — 907-8. doi: 10.1038/468907a.
63. Shepherd J.D., Bear M.F. New views of Arc, a master regulator of synaptic plasticity // *Nat. Neurosci.* — 2011 Mar. — 14(3). — 279-84. — doi: 10.1038/nn.2708.
64. Shi S.Q. Ube3a imprinting impairs circadian robustness in Angelman syndrome models / S.Q. Shi, T.J. Bichell, R.A. Ihrie, C.H. Johnson // *Curr. Biol.* — 2015, Mar 2. — 25(5). — 537-45. — doi: 10.1016/j.cub.2014.12.047.
65. Sossin W.S., Lacaille J.C. Mechanisms of translational regulation in synaptic plasticity // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 2010 Aug. — 20(4). — 450-6. — doi: 10.1016/j.conb.2010.03.011.
66. Spratt D.E., Walden H., Shaw G.S. RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions // *Biochem. J.* — 2014, Mar 15. — 458(3). — 421-37. — doi: 10.1042/BJ20140006.
67. Steward O. Localization and local translation of Arc/Arg3.1 mRNA at synapses: some observations and paradoxes / O. Steward, S. Farris, P.S. Pirbhoy, J. Darnell, S.J. Driesche // *Front. Mol. Neurosci.* — 2015, Jan 12. — 7. — 101. — doi: 10.3389/fnmol.2014.00101.
68. Tai H.C., Schuman E.M. Preview. Angelman syndrome: finding the lost arc // *Cell*. — 2010, Mar 5. — 140(5). — 608-10. — doi: 10.1016/j.cell.2010.02.019.
69. Tanaka M. Effects on promoter activity of common SNPs in 5' region of GABRB3 exon 1A / M. Tanaka, J.N. Bailey, D. Bai, Y. Ishikawa-Brush, A.V. Delgado-Escueta, R.W. Olsen // *Epilepsia*. — 2012 Aug. — 53(8). — 1450-6. — doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03572.x.
70. Tanaka M. GABRB3, Epilepsy, and Neurodevelopment / M. Tanaka, T.M. DeLorey, A. Delgado-Escueta, R.W. Olsen // *Noebels J.L., Avoli M., Rogawski M.A., Olsen R.W., Delgado-Escueta A.V. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. — 4th edition. — Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.*
71. van Woerden G.M. Rescue of neurological deficits in a mouse model for Angelman syndrome by reduction of alphaCaMKII inhibitory phosphorylation / G.M. van Woerden, K.D. Harris, M.R. Hojati et al. // *Nat. Neurosci.* — 2007 Mar. — 10(3). — 280-2. — doi:10.1038/nn1845.

72. Vande Pol S.B., Klingelutz A.J. Papillomavirus E6 oncoproteins // *Virology*. — 2013 Oct. — 445(1–2). — 115–37. — doi: 10.1016/j.virol.2013.04.026.

73. Wang F., Lerman A., Herrmann J. Dysfunction of the ubiquitin-proteasome system in atherosclerotic cardiovascular disease // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* — 2015, Mar 10. — 5(1). — 83–100.

74. Wang P. Neuronal gamma-aminobutyric acid (GABA) type A receptors undergo cognate ligand chaperoning in the endoplasmic reticulum by endogenous GABA / P. Wang, R.S. Eshaq, C.K. Meshul,

C. Moore, R.L. Hood, N.J. Leidenheimer // *Front. Cell. Neurosci.* — 2015, May 18. — 9. — 188. — doi: 10.3389/fncel.2015.00188.

75. Weston M.C., Chen H., Swann J.W. Multiple roles for mammalian target of rapamycin signaling in both glutamatergic and GABAergic synaptic transmission // *J Neurosci.* — 2012, Aug 15. — 32(33). — 11441–52. — doi: 10.1523/JNEUROSCI.1283-12.2012.

Отримано 26.12.14 ■

Абатуров О.Є., Петренко Л.Л., Кривуша О.Л.
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

СИНДРОМ АНГЕЛЬМАНА Частина 1 (етіологія та патогенез)

Резюме. У статті наведені сучасні уявлення про механізми генетичних змін при синдромі Ангельмана. Стаття містить дані про частоту зустрічальності та ризику успадкування різних генетичних дефектів у хворих із синдромом Ангельмана. Представлено патогенетичні основи розвитку основних клінічних проявів синдрому Ангельмана: судомного синдрому, когнітивного дефіциту, розладів поведінки, порушення балансу часу бадьорості та сну, трофічних порушень. Показано, що зміни експресії гена *Arc* не тільки асоційовані із синдромом Ангельмана, але й супроводжують і деякі інші захворювання.

Ключові слова: синдром Ангельмана.

Abaturov A.Ye., Petrenko L.L., Krivusha Ye.L.
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy
of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ANGELMAN SYNDROME Part 1 (Etiology and Pathogenesis)

Summary. The paper presents the current understanding of the mechanisms of genetic changes in Angelman syndrome. This article contains the data on the prevalence and the risk of inheritance of different genetic defects in patients with Angelman syndrome. Pathogenetic basis for the development of the main clinical manifestations of Angelman syndrome: seizures, cognitive deficit, behavioral disorders, imbalance in wakefulness and sleep hours, trophic disorders — are described. It is shown that changes in *Arc* gene expression are associated not only with Angelman syndrome but also with some other diseases.

Key words: Angelman syndrome.